



## \* Επίδραση των SGLT-2 αναστολέων στην περιπατητική ή στατική αρτηριακή σκληρία: Μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών

Δ. Πατουλιάς<sup>1</sup>

Μ. Μαυρίδου<sup>1</sup>

Κ. Ιμπριάδος<sup>1</sup>

Κ. Κουτσμπασόπουλος<sup>1</sup>

Α. Κατσιμάρδου<sup>1</sup>

Κ. Σταυρόπουλος<sup>1</sup>

Φ. Σίσκος<sup>1</sup>

Α. Φώλα<sup>1</sup>

Κ. Χρήστου<sup>1</sup>

Ν. Χατζηπαπά<sup>1</sup>

Α. Μπούλημπου<sup>2</sup>

Ε. Τζίτζη<sup>1</sup>

Μ. Τουμπουρλέκα<sup>2</sup>

Ε. Λιάζου<sup>1</sup>

Χ. Παπαδόπουλος<sup>2</sup>

Μ. Δούμας<sup>1</sup>

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ2) συνιστά μία σύγχρονη πανδημία, δεδομένου ότι αφορά στο 9,3% του παγκόσμιου πληθυσμού. Η καρδιαγγειακή νόσος αποτελεί την κύρια αιτία θνητότητας μεταξύ των ασθενών με ΣΔ2, με τη στεφανιαία νόσο να ευθύνεται για το 1/3 του συνόλου των θανάτων.

Μία νέα κατηγορία αντιδιαβητικών φαρμάκων, οι αναστολείς συμμεταφορέα γλυκόζης-νατρίου τύπου 2 (SGLT-2) ανεδείχθησαν κατά την τελευταία δεκαετία, παρέχοντας σημαντικά και εντυπωσιακά καρδιαγγειακά οφέλη σε ασθενείς με ΣΔ2, όπως τεκμηριώνεται από τα αποτελέσματα μελετών «ορόσημο» στο εν λόγω ερευνητικό πεδίο. Αξίζει να σημειωθεί πως η κατηγορία αυτή έχει προσφέρει σημαντικά οφέλη και σε ασθενείς με συννοσηρότητες, όπως χρόνια νεφρική νόσο ή καρδιακή ανεπάρκεια με ελαττωμένο κλάσμα εξώθησης, ανεξαρτήτως του υποβάθρου ΣΔ2, αναδεικνύοντας τις πλειοτροπικές δράσεις των SGLT-2 αναστολέων. Παρά το γεγονός πως τα καρδιαγγειακά και νεφρικά οφέλη της κα-

τηγορίας αυτής είναι ευρέως αποδεκτά, τροποποιώντας μάλιστα σύγχρονους θεραπευτικούς αλγόριθμους και κατευθυντήριες οδηγίες, οι μηχανισμοί δράσης των SGLT-2 αναστολέων δεν έχουν εξεκριβωθεί.

Η αρτηριακή σκληρία αποτελεί πλέον έναν εδραιωμένο διαγνωστικό και προγνωστικό παράγοντα καρδιαγγειακής νόσου σε ασθενείς με εγκατεστημένη νόσο ή παρουσία πολλαπλών παραγόντων κινδύνου, ενώ αποτελεί έμμεσο δείκτη βλάβης οργάνων-στόχων. Η ταχύτητα μετάδοσης σφυγμικού κύματος (ΤΜΣΚ) αντικατοπτρίζει το “gold standard” στην εκτίμηση της αρτηριακής σκληρίας με τρόπο μη επεμβατικό.

Ο σκοπός της παρούσας μετα-ανάλυσης τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών είναι η ανάδειξη της επίδρασης των SGLT-2 αναστολέων στην ΤΜΣΚ.

### ΜΕΘΟΔΟΙ

Η παρούσα μετα-ανάλυση πραγματοποιήθηκε με βάση τις οδηγίες PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses).

\* Η εργασία έχει πάρει βραβείο από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

<sup>1</sup>Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Ιπποκράτειο», Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης •

<sup>2</sup>Γ' Καρδιολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Ιπποκράτειο», Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

✉ **Αλληλογραφία:** Δημήτριος Πατουλιάς, Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Ιπποκράτειο», Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης • Κωνσταντινουπόλεως 49, Τ.Κ. 54 642, Ελλάδα • Τηλ.: 6946900777 • E-mail: dipatoulia@gmail.com; patoulia@auth.gr

Πραγματοποιήσαμε μία εκτενή βιβλιογραφική αναζήτηση σε 2 βιβλιογραφικές βάσεις δεδομένων (PubMed και Cochrane Library), καθώς και στη γκριζα βιβλιογραφία, εφαρμόζοντας την κάτωθι στρατηγική αναζήτησης: (SGLT-2 inhibitor) OR (dapagliflozin) OR (empagliflozin) OR (canagliflozin) OR (sotagliflozin) OR (ertugliflozin) OR (ipragliflozin) OR (tofogliflozin) OR (luseogliflozin) OR (bexagliflozin) OR (licogliflozin) OR (remogliflozin) AND (arterial stiffness) OR (aortic stiffness) OR (pulse wave velocity) OR (PWV).

Αναζητήσαμε τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, παράλληλων ομάδων, οι οποίες στρατολόγησαν ενήλικες ασθενείς με ή χωρίς ΣΔ2, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν είτε σε SGLT-2 αναστολέα είτε σε εικονικό ή ενεργό φάρμακο, αξιολογώντας την επίδραση των ανωτέρω κατηγοριών στην ΤΜΣΚ υπό στατικές συνθήκες ιατρείου ή περιπατητικές συνθήκες 24ωρης καταγραφής.

Θέσαμε ως πρωτεύον καταληκτικό σημείο τη μεταβολή στην ΤΜΣΚ με SGLT-2 αναστολέα έναντι εικονικού ή ενεργού φαρμάκου, ενώ θέσαμε ως δευτερεύον καταληκτικό σημείο τη μεταβολή στην ΤΜΣΚ με τον συνδυασμό SGLT-2 αναστολέα με ινκρετινο-μιμητικό φάρμακο.

Υπολογίσαμε μέση διαφορά (σταθερά απόκλιση), με διάστημα εμπιστοσύνης 95%. Πραγματο-

ποιήσαμε υπολογισμό ετερογένειας με τη μέθοδο I<sup>2</sup>. Η μετα-ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το πρόγραμμα RevMan 5.3.

Έγινε επίσης αξιολόγηση του κινδύνου συστηματικού σφάλματος στις επιμέρους επιλέξιμες μελέτες με τη χρήση του Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2.0), καθώς και αξιολόγηση της τεκμηρίωσης του αποτελέσματος με τη χρήση του GRADE framework.

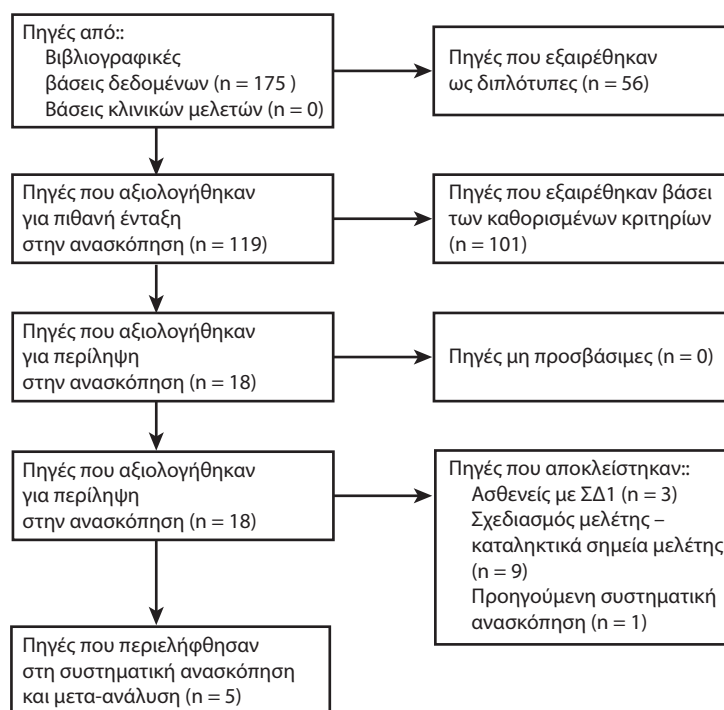
**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ**

Η βιβλιογραφική μας αναζήτηση απέφερε 68 αποτελέσματα από τη βάση PubMed και 107 αποτελέσματα από τη βάση Cochrane Library, ενώ δεν απέφερε επιπρόσθετα αποτελέσματα η αναζήτηση σε πηγές βιβλιογραφίας (διάγραμμα ροής, εικ. 1).

Τελικά, 4 μελέτες εισήχθησαν στην ανάλυση για το πρωτογενές καταληκτικό σημείο και 2 μελέτες στην ανάλυση για το δευτερογενές καταληκτικό σημείο.<sup>1-5</sup>

Τα βασικά χαρακτηριστικά των επιλέξιμων μελετών συνοψίζονται στον Πίνακα 1.

Όλες οι μελέτες συνέκριναν τη νταπαγλιφλοζίνη έναντι εικονικού ή ενεργού φαρμάκου. Συνολικά, η χορήγηση SGLT-2 αναστολέα επέφερε σημαντική ελάττωση της ΤΜΣΚ κατά 0,25 m/s έναντι του εικονικού ή ενεργού φαρμάκου (μέση διαφορά = -0,25 m/s, 95% CI; -0,49 έως -0,01, I<sup>2</sup> = 24%, p = 0,04),



Εικόνα 1. Διάγραμμα ροής.

**Πίνακας 1.** Βασικά δημογραφικά χαρακτηριστικά ασθενών που συμμετείχαν στις σχετικές τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές

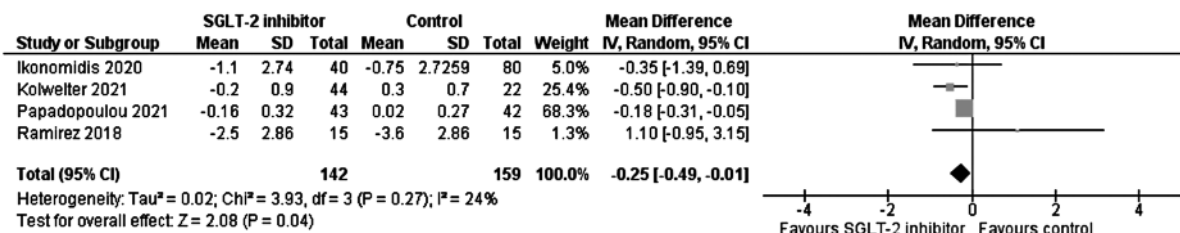
Αριθμός συμμετεχόντων (n)	Ikonomidis (2020) 160	Kolwelter (2021) 74	Papadopoulou (2021) 85	Ramirez (2020) 30
Διάρκεια θεραπείας (μήνες)	12	3	3	6
SGLT-2 αναστολέας	Εμπαγλιφλοζίνη	Εμπαγλιφλοζίνη	Νταπαγλιφλοζίνη	Καναγλιφλοζίνη
Συγκρινόμενη παρέμβαση	Ινσουλίνη, λιραγλουτίδη	Εικονικό φάρμακο	Εικονικό φάρμακο	Περινδοπρίλη
Ηλικία (έτη)	58 ± 10	66 ± 9	Νταπαγλιφλοζίνη: 61,74 ± 6,73 Εικονικό φάρμακο: 60,64 ± 9,35	Καναγλιφλοζίνη: 63 ± 8 Περινδοπρίλη: 59 ± 4
Άνδρες/γυναίκες	115/45	63/11	44/41	16/14
Δείκτης μάζας σώματος (kg/m <sup>2</sup> )	30 ± 3	Δεν αναφέρεται	Νταπαγλιφλοζίνη: 31,33 ± 4,50 Εικονικό φάρμακο: 31,83 ± 7,08	Δεν αναφέρεται
Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (%)	8,1 ± 1,1	Δεν αναφέρεται	Νταπαγλιφλοζίνη: 7,75 ± 0,57 Εικονικό φάρμακο: 7,75 ± 0,42	Καναγλιφλοζίνη: 8,1 ± 0,5 Περινδοπρίλη: 7,9 ± 0,6
ΣΔ2 (%)	160 (100%)	17 (23%)	85 (100%)	30 (100%)
Αρτηριακή υπέρταση (%)	97 (61%)	Δεν αναφέρεται	56 (66%)	30 (100%)
Δυσλιπιδαιμία (%)	160 (100%)	Δεν αναφέρεται	62 (73%)	Δεν αναφέρεται
Καρδιακή ανεπάρκεια (%)	Δεν αναφέρεται	74 (100%)	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται
Στεφανιαία νόσος (%)	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται	12 (14%)	Δεν αναφέρεται
Χρόνια νεφρική νόσος (%)	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται
Ανάλυση ΤΜΣΚ	Complior (Alam Medical, Vincennes, France)	SphygmoCor XCEL System (AtCor Medical, Sydney, Australia)	Mobil-O-Graph PWA device (IEM, Stolberg, Germany),	Arteriometer Model V100 (Oxitech, Buenos Aires, Argentina)

όπως φαίνεται στην Εικόνα 2. Αναφορικά με την επίδραση του συνδυασμού SGLT-2 αναστολέα με ινκρετινο-μιμητικό φάρμακο έναντι εικονικού ή ενεργού φαρμάκου στην ΤΜΣΚ, δεν ανεδείχθη σημαντική επίδραση (μέση διαφορά = -0,27 m/s, 95% CI: -0,62 έως 0,09, I<sup>2</sup> = 5%, p = 0,14), όπως φαίνεται στην Εικόνα 3.

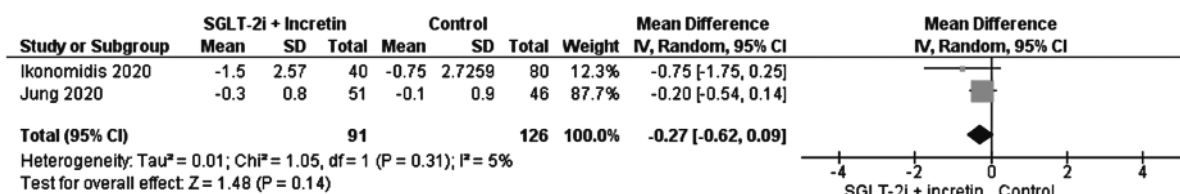
Συνολικά, ο κίνδυνος συστηματικού σφάλματος στις επιμέρους μελέτες κρίθηκε ως χαμηλός. Η τεκμηρίωση αξιολογήθηκε ως χαμηλής βεβαιότητας.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Παρά το γεγονός ότι η παρούσα βιβλιογραφία είναι σχετικά περιορισμένη, φαίνεται ότι οι SGLT-2 αναστολείς ασκούν ευνοϊκή επίδραση στην αρτηριακή σκληρία, επιφέροντας σημαντική ελάττωση στην ΤΜΣΚ. Πιθανόν η βελτίωση της αρτηριακής σκληρίας να αποτελεί επιπρόσθετο μηχανισμό που ενέχεται στην καρδιο-προστασία με τους SGLT-2 αναστολείς.



Εικόνα 2. Επίδραση SGLT-2 αναστολέα έναντι εικονικού ή ενεργού φαρμάκου στην ΤΜΣΚ.



Εικόνα 3. Επίδραση SGLT-2 αναστολέα σε συνδυασμό με ινκρετινο-μιμητικό φάρμακο έναντι εικονικού ή ενεργού φαρμάκου στην ΤΜΣΚ.

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Kolwelter J, Bosch A, Jung S, et al. Effects of the sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor empagliflozin on vascular function in patients with chronic heart failure. *ESC Heart Fail* 2021 Sep 20. doi: 10.1002/ehf2.13622. Epub ahead of print.
2. Papadopoulou E, Loutradis C, Tzatzagou G, et al. Dapagliflozin decreases ambulatory central blood pressure and pulse wave velocity in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Hypertens* 2021; 39: 749-58.
3. Ikonomidis I, Pavlidis G, Thymis J, et al. Effects of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists, Sodium-Glu- cose Cotransporter-2 Inhibitors, and Their Combination on Endothelial Glycocalyx, Arterial Function, and Myocardial Work Index in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus After 12-Month Treatment. *J Am Heart Assoc* 2020; 9: e015716.
4. Ramirez AJ, Sanchez MJ, Sanchez RA. Diabetic patients with essential hypertension treated with amlodipine: blood pressure and arterial stiffness effects of canagliflozin or perindopril. *J Hypertens* 2019; 37: 636-42.
5. Jung S, Bosch A, Kannenkeril D, et al. Combination of empagliflozin and linagliptin improves blood pressure and vascular function in type 2 diabetes. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2020; 6: 364-71.